

# 心房颤动对使用 MitraClip 治疗二尖瓣反流术后影响的 Meta 分析

蔡小桃 张超 严斐斐

**摘要** **目的** 评价心房颤动对使用 MitraClip 缘对缘修复术治疗二尖瓣反流术后的影响。**方法** 通过计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台等数据库,筛选符合条件的临床研究,采用 Rev Man 5.4 软件进行统计学分析。**结果** 最终纳入 8 篇研究,共 22949 例患者,包括合并心房颤动的二尖瓣反流组 12246 例,不合并心房颤动的二尖瓣反流组 10703 例。Meta 分析结果显示,合并心房颤动的二尖瓣反流组行 MitraClip 术后全因死亡率较不合并心房颤动的二尖瓣反流组明显增高(OR = 1.41, 95% CI: 1.28 ~ 1.55,  $P < 0.05$ ),两组在手术失败(OR = 1.04, 95% CI: 0.86 ~ 1.24)、因心力衰竭再住院(OR = 1.42, 95% CI: 0.99 ~ 2.05)及卒中(OR = 1.05, 95% CI: 0.43 ~ 2.57)方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 心房颤动是二尖瓣反流行 MitraClip 术后全因死亡的危险因素,但其他异位心律对于 MitraClip 介入治疗后的影响有待于进一步研究。

**关键词** 二尖瓣反流 心房颤动 二尖瓣介入修复 MitraClip

**中图分类号** R499

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.025

**Meta - analysis of the Effect of Atrial Fibrillation on the Outcomes of Mitral Regurgitation Using MitraClip.** CAI Xiaotao, ZHANG Chao, YAN Feifei. Department of Cardiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei 430071, China

**Abstract Objective** To evaluate the effect of atrial fibrillation (AF) on the outcomes of mitral regurgitation (MR) using Mitraclip. **Methods** Data - bases of PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang data and other databases were searched through computer, clinical studies that met the inclusion criteria were included. The statistical analysis was conducted by using Rev Man 5.4 software. **Results** Eight clinical trials were finally enrolled with a total of 22949 patients, of whom 12246 were assigned to MR + AF group and 10703 to MR + non - AF group. Meta - analysis results showed that the all - cause mortality after MitraClip implanation in the MR + AF group was higher than that in the MR + non - AF group (OR = 1.41, 95% CI: 1.28 - 1.55,  $P < 0.05$ ), the procedural failure (OR = 1.04, 95% CI: 0.86 - 1.24), heart failure related hospitalization (OR = 1.42, 95% CI: 0.99 - 2.05) and stroke (OR = 1.05, 95% CI: 0.43 - 2.57) between two groups were not statistically significant (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Atrial fibrillation is a risk factor for all - cause death after MitraClip implanation in patients with MR, but the effect of other ectopic rhythm on MitraClip interventional therapy needs further study.

**Key words** Mitral regurgitation; Atrial fibrillation; Percutaneous mitral valve repair; MitraClip

二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)是现代社  
会中常见的心脏瓣膜疾病,尤其在老龄人群中发生率  
较高,美国 75 岁以上人群中二尖瓣反流的发生率为  
9.3%,我国老年人群二尖瓣反流发生率高达  
26.9%<sup>[1]</sup>。经导管二尖瓣钳夹术 MitraClip 是目前临  
床应用最为广泛的 MR 介入治疗技术之一,股静脉穿  
刺后经房间隔入左心房、左心室,采用二尖瓣夹合器  
夹闭二尖瓣前后叶,改善二尖瓣反流。2013 年和

2019 年美国食品药品监督管理局(FDA)分别批准了  
MitraClip 在高危退行性二尖瓣反流和功能性二尖瓣  
反流中的应用,目前 MitraClip 已成为世界范围内有  
显著症状的高龄二尖瓣反流患者的标准治疗手  
段<sup>[2-4]</sup>。

心房颤动(atrial fibrillation, AF)在 MR 患者中发  
生率明显增加,在拟行 MitraClip 治疗患者中占到  
31.7% ~ 67.7%,10 年随访中发生率高达 50%<sup>[5,6]</sup>。  
研究证实,AF 是二尖瓣反流患者外科治疗术后的危  
险因素,但 AF 对 MitraClip 治疗的术后影响不明  
确<sup>[7]</sup>。本研究采用 Meta 分析方法,对二尖瓣反流合  
并心房颤动患者行 MitraClip 治疗后全因死亡、植入

作者单位:430071 武汉大学中南医院心血管内科(蔡小桃、张超),心血管超声医学科(严斐斐)

通信作者:严斐斐,电子信箱:misaki27ike@163.com

失败、因心力衰竭再住院及脑卒中中进行评价,了解心房颤动对于 MitraClip 术后的影响,为临床提供客观的循证医学证据。

### 资料与方法

1. 纳入标准:(1)研究对象:经胸超声心动图或经食管超声心动图检查确诊为二尖瓣反流的患者,包括原发性二尖瓣反流和继发性二尖瓣反流,并且行 MitraClip 治疗。(2)研究类型:中、英文发表的临床研究。(3)研究分组:二尖瓣反流合并心房颤动(MR + AF)为观察组,二尖瓣反流不合并心房颤动(MR + non - AF)为对照组。(4)结局指标:全因死亡(all - cause death)、植入失败(procedural failure)、脑卒中(stroke)、因心力衰竭再住院(heart failure related hospitalization)。

2. 排除标准:排除个案报道、综述或会议摘要,排除数据不完整或无法获取全文的研究。

3. 检索方式:通过计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台等数据库,英文检索词包括:“MitraClip”、“transcatheter mitral valve repair”、“percutaneous mitral valve repair”、“atrial fibrillation”;中文检索词包括:“二尖瓣缘对缘修复”、“MitraClip”、“二尖瓣介入治疗”、“经皮二尖瓣修复”、“心房颤动”。检索时间从建库至 2022 年 1 月。

4. 文献筛选和数据提取:经两位研究员独立搜索、筛选及提取相关文献资料,并进行交叉核对。文献提取内容包括:所纳入研究的作者、文献发表的年限、研究的样本量、随访时间以及结局指标等。研究对象的基线资料包括:年龄、性别、是否合并心房颤动、高血压、冠心病等。

5. 所纳入文献的治疗评价:对于纳入的非随机对照研究使用纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle - Ottawa Scale, NOS)进行治疗评价,内容包括人群选择、可比性和结局评价或暴露评价 3 个评价标准,队列研究满分 13 星,病例 - 对照研究满分 9 星,评分结果 5 星及以上为高质量研究;对于随机对照研究使用 Cochrane 手册评价文献质量,包括随机分配方法、分配隐藏、结局数据完整性等项目。

6. 统计学方法:使用 Cochrane 系统提供的 Review - Manage 5.4 软件进行数据分析,二分类变量使用比值比(OR),连续性变量使用均数差(MD)分析统计量,计算 95% 可信区间(CI)。用  $\chi^2$  检验评估各项纳入研究之间的异质性,以  $I^2$  判断异质性大小: $I^2 \leq 50\%$ ,提示各项研究间无异质性,采用固定效应

模型;如果  $I^2 > 50\%$ ,提示各项研究间有异质性,采用随机效应模型。通过漏斗图是否对称判断是否存在发表偏倚。

### 结 果

1. 纳入文献及评价结果:通过搜索关键词最初获得文献 97 篇,阅读题目及摘要删除不相关文献、重复文献、个案报道、综述等,通读全文经筛查后最终纳入文献 8 篇,其中 6 篇为多中心研究,2 篇为单中心研究;7 篇为非 RCT 研究,1 篇为 RCT 研究。总共纳入研究的患者 22949 例,其中 MR + AF 组 12246 例,MR + non - AF 组 10703 例。所纳入研究的基线特征详见表 1。采用 Cochrane 手册以及 NOS 量表对纳入的文献进行质量评价,本研究所纳入的 7 篇非 RCT 研究均为 5 星以上高质量文献,1 篇 RCT 研究使用 Cochrane 手册评价为高质量研究。

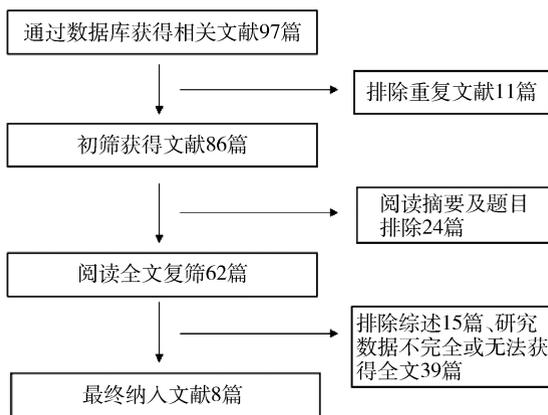


图 1 文献筛选流程( $\bar{x} \pm s$ )

### 2. 纳入研究终点事件 Meta 分析结果

(1) 全因死亡:共 8 项研究<sup>[5, 8-14]</sup>报道了全因死亡,MR + AF 组 12110 例,MR + non - AF 组共 10636 例;各项研究之间不存在统计学异质性( $I^2 = 0, P = 0.77$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,MR + AF 组行 MitraClip 介入治疗后全因死亡率高于 MR + non - AF 组,差异有统计学意义(OR = 1.41, 95% CI:1.28 ~ 1.55,  $P < 0.05$ ),详见图 2。

(2) 植入失败:共 6 项研究<sup>[5, 8, 9, 11-13]</sup>报道了 MitraClip 植入失败,其中 MR + AF 组 4391 例,MR + non - AF 组共 2783 例;6 项研究之间无统计学异质性( $I^2 = 3\%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,MR + AF 组行 MitraClip 介入治疗植入失败事件发生率 MR + non - AF 组间比较,差异无统计学意义(OR = 1.04, 95% CI:0.86 ~ 1.24,  $P > 0.05$ ),详见图 3。

表 1 基线特征( $\bar{x} \pm s$ )

第一作者	发表年份(年)	组别	随访时间(月)	样本量(n)	年龄(岁)	女性(%)	高血压(%)	糖尿病(%)	冠心病(%)
Arora <sup>[8]</sup>	2019	MR + AF 组	12	3555	80 ± 9	55	85	26	NR
		MR + non - AF 组		2058	77 ± 11	50	84	27	NR
Velu <sup>[9]</sup>	2017	MR + AF 组	12	326	76 ± 9	57	54	21	53
		MR + non - AF 组		292	71 ± 11	58	50	25	63
Spieker <sup>[10]</sup>	2018	MR + AF 组	12	112	77 ± 9	54	94	33	65
		MR + non - AF 组		88	72 ± 12	72	91	32	72
Kessler <sup>[5]</sup>	2018	MR + AF 组	12	239	78 ± 8	62	NR	28	72
		MR + non - AF 组		116	76 ± 10	58	NR	33	77
Gertz <sup>[11]</sup>	2021	MR + AF 组	24	168	75 ± 9	NR	NR	NR	NR
		MR + non - AF 组		134	69 ± 12	NR	NR	NR	NR
Herrmann <sup>[12]</sup>	2012	MR + AF 组	1	45	72 ± 11	NR	NR	NR	NR
		MR + non - AF 组		130	65 ± 13	NR	NR	NR	NR
Giordano <sup>[13]</sup>	2015	MR + AF 组	12	61	76 ± 4	43	66	NR	59
		MR + non - AF 组		55	74 ± 5	45	64	NR	87
Shah <sup>[14]</sup>	2020	MR + AF 组	1	7740	82 ± 4	52	80	24	83
		MR + non - AF 组		7830	79 ± 7	52	77	26	75

MR + AF. 二尖瓣反流合并心房颤动; MR + non - AF. 二尖瓣反流不合并心房颤动; NR. 没有报道

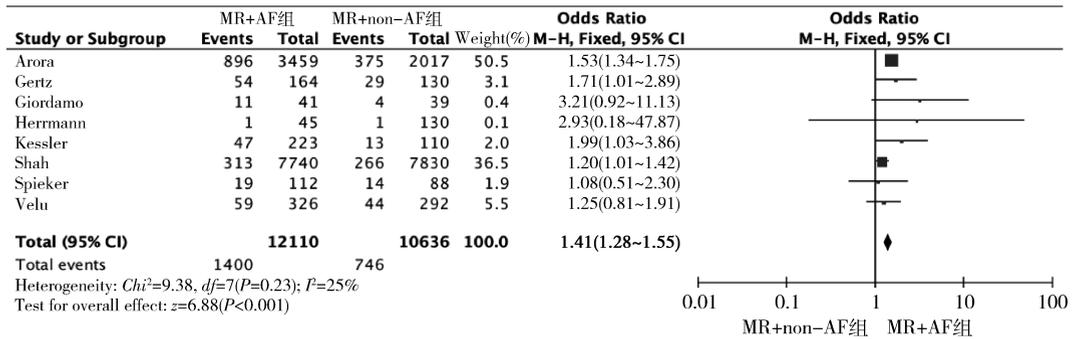


图 2 MR + AF 组与 MR + non - AF 组在行 MitraClip 术后全因死亡的 Meta 分析

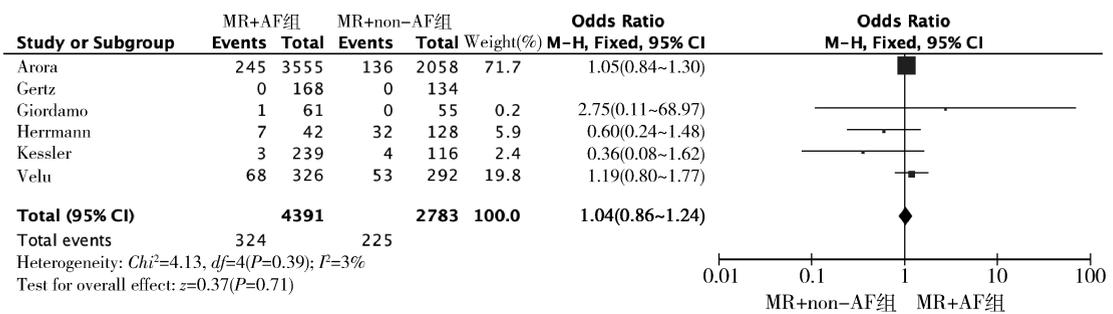


图 3 MR + AF 组与 MR + non - AF 组在行 MitraClip 植入失败的 Meta 分析

(3) 因心力衰竭再住院: 共 4 项研究<sup>[5,8,11,13]</sup>报道了因心力衰竭再住院, MR + AF 组 3853 例, MR + non - AF 组共 2279 例; 4 项研究之间存在统计学异质性 ( $I^2 = 51%$ ), 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示两组在行 MitraClip 介入治疗后, 因心力衰竭再住院事件间比较, 差异无统计学意义 ( $OR = 1.42, 95\% CI: 0.99 \sim 2.05, P > 0.05$ ), 详见图 4。

(4) 脑卒中: 共 6 项研究<sup>[5,9,11-14]</sup>报道了术后新发脑卒中, MR + AF 组 8530 例, MR + non - AF 组共 8444 例; 各项研究之间存在统计学异质性 ( $I^2 = 58%$ ), 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 两组在行 MitraClip 介入治疗后, 脑卒中发生率比较, 差异无统计学意义 ( $OR = 1.05, 95\% CI: 0.43 \sim 2.57, P > 0.05$ ), 详见图 5。

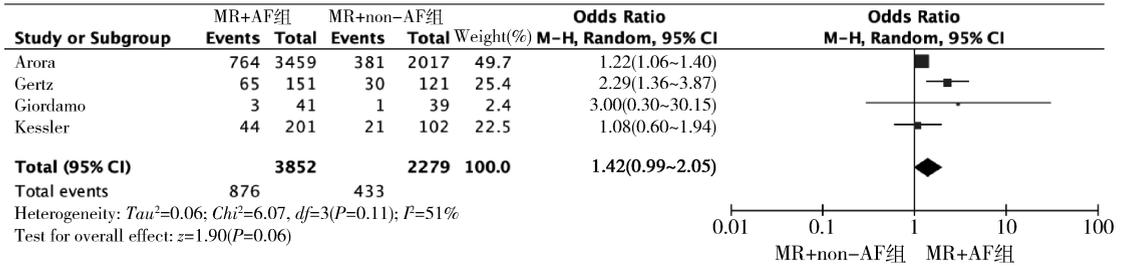


图 4 MR + AF 组与 MR + non - AF 组在行 MitraClip 术后因心力衰竭再住院的 Meta 分析

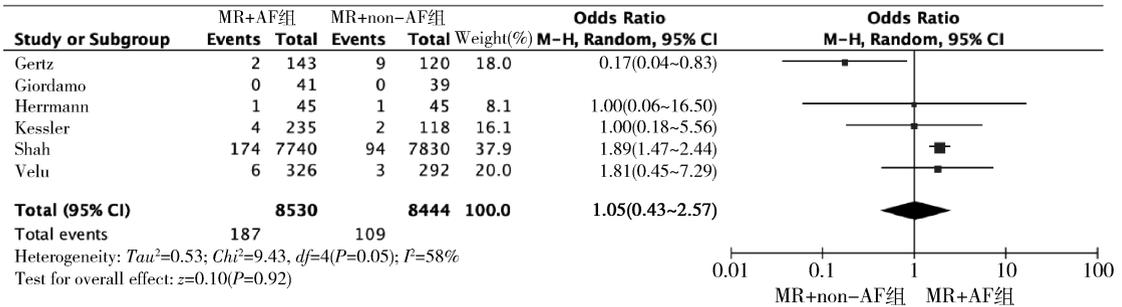


图 5 MR + AF 组与 MR + non - AF 组在行 MitraClip 术后脑卒中的 Meta 分析

3. 发表偏倚:对治疗后终点事件全因死亡及植入失败事件行漏斗图分析(图 6、图 7),结果显示,纳入的研究存在发表偏倚。

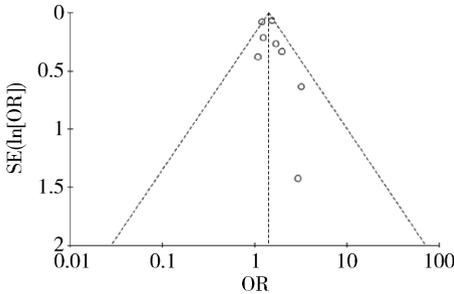


图 6 全因死亡漏斗图

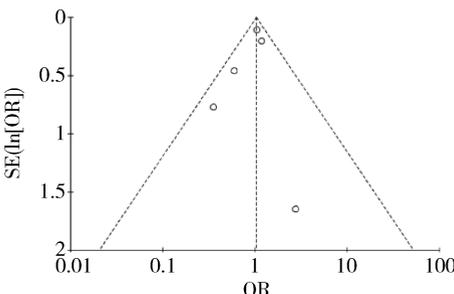


图 7 植入失败漏斗图

讨 论

MitraClip 是经皮介入的缘对缘瓣膜修复术,通过夹合二尖瓣前后瓣叶,以达到改善二尖瓣反流的作

用。已有多项临床研究证实了 MitraClip 的有效性 & 安全性。EVEREST II 随机对照研究 5 年随访结果显示, MitraClip 组与外科手术组的死亡率比较,差异无统计学意义,且 MitraClip 组手术成功患者的再次手术率不高<sup>[15]</sup>。针对功能性 MR 患者的 COAPT 研究,比较药物和 MitraClip 治疗,3 年随访结果发现,无论早期接受 MitraClip 还是药物治疗后心力衰竭加重、挽救性植入 MitraClip,患者均可获益<sup>[16]</sup>。亚太注册研究 MARS 中,共纳入 163 例 MR 患者,发现 MitraClip 手术成功率约为 93.9%,术后 MR 程度和心功能均有明显改善<sup>[17]</sup>。

2020 年美国心脏病学会/心脏协会(AHA/ACC)指南推荐 MitraClip 可应用于外科极高风险或有外科禁忌的退行性 MR 患者<sup>[4]</sup>。MR 可引起 AF,而 AF 本身也可通过引起瓣环扩张而加重 MR<sup>[18]</sup>。Kessler 等<sup>[5]</sup>和 Kaur 等<sup>[6]</sup>研究发现,拟行 MitraClip 治疗的 MR 患者中有 31.7% ~ 67.7% 合并有 AF,在长达 10 年的随访中发现 MR 合并有 AF 患者高达 50%。目前已有多项研究探讨 AF 对 MitraClip 术后的影响,但结果具有争议。近年亚太心脏病协会专家共识中也仅提出 MitraClip 适用于 MR 合并新发 AF 患者,且证据等级低<sup>[17]</sup>。

EVEREST II 研究探讨了心脏节律对 MitraClip 术后的影响,研究分析结果显示,MR + AF 组与 MR +

non - AF 组的术后全因死亡比较,差异无统计学意义<sup>[12, 15]</sup>。Velu 等<sup>[9]</sup>研究多因素回归分析发现,年龄 $\geq 80$ 岁、男性、NT - proBNP $\geq 5000$ g/L 与术后全因死亡显著相关,但 AF 与术后全因死亡比较,差异无统计学意义。但 Velu 等<sup>[9]</sup>研究中纳入患者均合并有冠状动脉疾病和左室功能不全,在行 MitraClip 治疗前就存在干扰因素,而 Herrmann 等<sup>[12]</sup>研究的随访时间仅为术后 1 个月,缺乏长期研究结果。在一项长达 3 年的随访研究中,MR + AF 组全因死亡均明显高于 MR + non - AF 组<sup>[5]</sup>。本项 Meta 分析结果显示,MR + AF 组在行 MitraClip 治疗后全因死亡明显高于 MR + non - AF 组,且差异有统计学意义,提示 AF 是 MR 患者行 MitraClip 治疗后的全因死亡的危险因素。

植入失败定义为 MitraClip 植入术后即刻超声心动图提示收缩期二尖瓣口左心房侧存在中度及以上程度反流。Giordano 等<sup>[13]</sup>研究显示,两组间 MitraClip 植入失败无明显区别,但 MR + AF 组相较于 MR + non - AF 组在植入过程中消耗更多 MitraClip 装置(39.3% 和 30.9%)。Herrmann 等<sup>[12]</sup>研究发现,尽管两组在手术植入时间比较,差异无统计学意义,但 MR + AF 组植入过程更为困难,表现为术中 MitraClip 装置仅夹住一个瓣叶的概率要高于 MR + non - AF 组(13% 和 3%)。一种猜测是心脏不规则搏动可引起瓣叶不规则启闭甚至抖动,这对 Clip 夹闭瓣叶的过程造成影响,不利于操作。因此有研究提出术前对 AF 患者进行干预治疗,转为窦性心律可能会降低手术植入的失败率。本研究分析发现,MR + AF 组与 MR + non - AF 组在行 MitraClip 植入失败上比较,差异无统计学意义,即使存在操作困难,AF 对 MitraClip 手术植入失败无显著影响。

纳入研究中有 6 项对术后脑卒中进行了评估,结果显示 AF 对 MitraClip 术后脑卒中发生无明显影响。AF 时心房无效收缩,在舒张末期不能将心房内的血液泵入心室,血流淤积心房内,引起心房内径扩大。既往有研究提出左心房内径大小和脑卒中发生率相关。EVEREST II 研究发现,MitraClip 治疗 1 年后左心房内径较基线指标有明显减小,但 COAPT 研究中 MR 患者行 MitraClip 治疗后左心房内径较术前没有明显变化,然而两项研究术后脑卒中发生率均较低。有研究考虑可能与 MitraClip 术后常规使用抗凝药物有关<sup>[11]</sup>。

既往研究证实 MitraClip 能在一定程度上改善 MR 患者术后心功能,而 AF 本身会引起心脏功能的

恶化,对于合并 AF 的 MR 患者行 MitraClip 治疗后心功能能否改善,可以通过术后因心力衰竭再住院观察<sup>[19, 20]</sup>。Gertz 等<sup>[11]</sup>研究显示,较单纯药物治疗,合并 AF 的 MR 患者在使用 MitraClip 治疗后因心力衰竭再住院明显减低(52.1% 和 71.6%),提示 MitraClip 也能明显改善合并 AF 的 MR 患者心功能。Shah 等<sup>[14]</sup>研究也显示 MR + AF 患者在 MitraClip 治疗后心功能有明显的改善。本项 Meta 分析结果显示,MR + AF 组相较于 MR + non - AF 组心力衰竭再住院虽有增加的趋势,但与 MR + non - AF 组间比较,差异无统计学意义,AF 对于 MR + AF 术后因心力衰竭再住院无明显影响。

本项 Meta 分析存在以下不足:①纳入研究仅有 1 篇为随机对照研究;②目前国内没有相关临床研究,存在人群选择的差异性;③纳入研究随访时间跨度大,降低了研究的可比性;④纳入文献均为公开发表的临床研究,可能存在发表偏倚和收录不全的问题。总之,心房颤动是二尖瓣反流行 MitraClip 介入治疗后全因死亡的危险因素,但这仍需开展大型随机对照研究予以进一步证实。

#### 参考文献

- 1 刘威,潘湘斌.二尖瓣反流介入治疗研究现状及中国二尖瓣反流介入领域展望[J].中国循环杂志,2021,36(4):407-411
- 2 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2017, 135(25): e1159 - e1195
- 3 Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation[J]. N Engl J Med, 2011, 364(15): 1395 - 1406
- 4 Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17): 2236 - 2270
- 5 Kessler M, Pott A, Mammadova E, et al. Atrial fibrillation predicts long-term outcome after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair by MitraClip implantation[J]. Biomolecules, 2018, 8(4): 152
- 6 Kaur S, Sadana D, Patel J, et al. Atrial fibrillation and transcatheter repair of functional mitral regurgitation: evidence from a Meta-regression[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(20): 2374 - 2384
- 7 Alexiou C, Doukas G, Oc M, et al. The effect of preoperative atrial fibrillation on survival following mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(4): 586 - 591
- 8 Arora S, Vemulapalli S, Stebbins A, et al. The prevalence and im-

pect of atrial fibrillation on 1 – year outcomes in patients undergoing transcatheter mitral valve repair: results from the society of thoracic surgeons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (6): 569 – 578

9 Velu JF, Kortlandt FA, Hendriks T, *et al.* Comparison of outcome after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip in patients with versus without atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120 (11): 2035 – 2040

10 Spieker M, Hellhammer K, Spiesshofer J, *et al.* Effect of atrial fibrillation and mitral valve gradients on response to percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 (8): 1371 – 1378

11 Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, *et al.* Implications of atrial fibrillation on the mechanisms of mitral regurgitation and response to MitraClip in the COAPT trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14 (4): e010300

12 Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, *et al.* Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge – to – Edge Repair Study) randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (14): 1312 – 1319

13 Giordano A, Indolfi C, Baldi C, *et al.* History of paroxysmal, persistent, long – standing or permanent atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter mitral valve repair with Mitraclip: does it matter? [J]. *J Clin Trial Cardiol*, 2015, 2(1): 1-7

14 Shah S, Raj V, Abdelghany M, *et al.* Impact of atrial fibrillation on

the outcomes of transcatheter mitral valve repair using MitraClip: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26 (3): 531 – 543

15 Feldman T, Kar S, Elmariah S, *et al.* Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5 – year results of EVEREST II [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (25): 2844 – 2854

16 Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, *et al.* 3 – year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (8): 1029 – 1040

17 Yeo KK, Tan JWC, Muller DW, *et al.* Asian pacific society of cardiology consensus recommendations on the use of MitraClip for mitral regurgitation[J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16: e25

18 Defern S, Bertrand PB, Verbrugge FH, *et al.* Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (19): 2465 – 2476

19 蒋至智. 经皮二尖瓣夹合术治疗二尖瓣关闭不全合并心力衰竭患者疗效的 Meta 分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017

20 Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, *et al.* Functional status in rate – versus rhythm – control strategies for atrial fibrillation: results of the atrial fibrillation follow – up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (10): 1891 – 1899

(收稿日期: 2022 – 04 – 26)

(修回日期: 2022 – 04 – 28)

(上接第 105 页)

2 Yang Q, Xu E, Dai J, *et al.* A novel long noncoding RNA AK001796 acts as an oncogene and is involved in cell growth inhibition by resveratrol in lung cancer[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 285(2):79 – 88

3 Wang H, Wu M, Lu Y, *et al.* LncRNA MIR4435 – 2HG targets desmoplakin and promotes growth and metastasis of gastric cancer by activating Wnt/ $\beta$  – catenin signaling[J]. *Aging*, 2019, 11 (17): 6657 – 6673

4 Shen X, Ding Y, Lu F, *et al.* Long noncoding RNA MIR4435 – 2HG promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis through the miR – 22 – 3p/YWHAZ axis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(10):6381 – 6394

5 Shen MY, Zhou GR, Zhang ZY. LncRNA MIR4435 – 2HG contributes into colorectal cancer development and predicts poor prognosis [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(4):1771 – 1777

6 Barbosa R, Acevedo LA, Marmorstein R. The MEK/ERK network as a therapeutic target in human cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19 (3):361 – 374

7 Zhao Y, Zhong L, Yi H. A review on the mechanism of iodide metabolic dysfunction in differentiated thyroid cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2019, 479:71 – 77

8 Liu J, Liu Y, Lin Y, *et al.* Radioactive Iodine – refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy [J]. *Endocrinol Metab*:Seoul, 2019, 34(3):215 – 225

9 Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, *et al.* Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 125:

111 – 120

10 Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (13):6251 – 6277

11 段昆朋, 高超, 左彦波, 等. 长链非编码 RNA LINC00978 通过调控 MAPK 信号通路对肝癌细胞的影响[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2019, 4:432 – 436

12 Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):3965 – 3981

13 Wang R, Liu L, Jiao J, *et al.* Knockdown of MIR4435 – 2HG suppresses the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells via regulating the miR – 128 – 3p/MSI2 axis in vitro[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12:8745 – 8756

14 陈万军, 王之奇, 王世军. 分子靶向治疗在晚期甲状腺癌中的临床应用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 1:1 – 4

15 Hong SI, Kwon SH, Hwang JY, *et al.* Quinpirole increases melatonin – augmented pentobarbital sleep via cortical ERK, p38 MAPK, and PKC in mice [J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2016, 24 (2): 115 – 122

16 Gutbrod MJ, Martienssen RA. Conserved chromosomal functions of RNA interference[J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(5):311 – 331

17 Brüggewirth, Isabel MA, Martins PN. RNA interference therapeutics in organ transplantation: the dawn of a new era[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(4):931 – 941

(收稿日期: 2022 – 04 – 23)

(修回日期: 2022 – 05 – 17)